



## **Differenzielle pharmakologische Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit**

Mutschler, J ; Kiefer, F

**Abstract:** Alkoholismus stellt weltweit ein großes medizinisches Problem mit weitreichenden ökonomischen und sozialen Folgen dar. Neben psychotherapeutischen Verfahren stehen seit Kurzem auch effektive medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Aktuelle Studienergebnisse geben Hinweise darauf, dass Symptome wie Angst, Depression und vor allem der starke Wunsch bzw. Zwang, Alkohol zu konsumieren („Craving“) die Wirksamkeit einer pharmakologischen Rückfallprophylaxe beeinflussen. Weiterhin könnten typologische Differenzierung und Genotypisierung hilfreiche Prädiktoren für eine medikamentöse Rückfallprophylaxe bei der Alkoholabhängigkeit sein. Suchtdruck („Craving“) stellt einen der Hauptgründe für Rückfälle im Rahmen der Alkoholabhängigkeit dar. Es können aktuell drei unterschiedliche Formen von Suchtdruck unterschieden werden: Reward Craving (Belohnung), Relief Craving (Erleichterung/Entspannung) und Obsessive Craving (zwanghaft). Für jede Form von Craving werden differenzierbare zentralnervöse pathophysiologische Merkmale vermutet; somit existieren mehrere potenzielle pharmakodynamische Angriffspunkte für Anti-Craving-Substanzen. Die seit über 10 Jahren für die Behandlung von Craving bei der Alkoholabhängigkeit verfügbaren Substanzen sind Acamprosat und Naltrexon. Diese Substanzen sind allerdings nicht bei allen Patienten gleichermaßen wirksam. Allgemein scheint die pharmakotherapeutische Rückfallprophylaxe wirksamer bei Patienten mit einem frühen Beginn der Alkoholabhängigkeit. Bei Patienten mit im Vordergrund stehendem Relief Craving scheint Acamprosat besser zu wirken, bei Patienten mit überwiegendem Reward Craving zeigt sich eine bessere Wirksamkeit für Naltrexon. Disulfiram, die neben Acamprosat und Naltrexon dritte und am längsten zugelassene rückfallprophylaktische Substanz, zeigt Vorteile bei Patienten mit impulsivem Trinkverhalten und ausgeprägtem Kontrollverlust. Weitere klinische Studien unter Einbeziehung neurobiologischer und pharmakogenetischer Merkmale sind nötig, um zukünftig eine fundierte differenzielle Therapieempfehlung geben zu können.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-58343>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Mutschler, J; Kiefer, F (2011). Differenzielle pharmakologische Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 12(1):83-88.

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Differenzielle pharmakologische  
Rückfallprophylaxe bei  
Alkoholabhängigkeit**

Mutschler J, Kiefer F

*Journal für Neurologie*

*Neurochirurgie und Psychiatrie*

2011; 12 (1), 83-88

**Homepage:**

**[www.kup.at/](http://www.kup.at/)**

**JNeurolNeurochirPsychiatr**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

[www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr](http://www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr)

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Elsevier BIOBASE

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 022031117M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Differenzielle pharmakologische Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit

J. Mutschler<sup>1</sup>, F. Kiefer<sup>2</sup>

**Kurzfassung:** Alkoholismus stellt weltweit ein großes medizinisches Problem mit weitreichenden ökonomischen und sozialen Folgen dar. Neben psychotherapeutischen Verfahren stehen seit Kurzem auch effektive medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Aktuelle Studienergebnisse geben Hinweise darauf, dass Symptome wie Angst, Depression und vor allem der starke Wunsch bzw. Zwang, Alkohol zu konsumieren („Craving“) die Wirksamkeit einer pharmakologischen Rückfallprophylaxe beeinflussen. Weiterhin könnten typologische Differenzierung und Genotypisierung hilfreiche Prädiktoren für eine medikamentöse Rückfallprophylaxe bei der Alkoholabhängigkeit sein. Suchtdruck („Craving“) stellt einen der Hauptgründe für Rückfälle im Rahmen der Alkoholabhängigkeit dar. Es können aktuell drei unterschiedliche Formen von Suchtdruck unterschieden werden: Reward Craving (Belohnung), Relief Craving (Erleichterung/Entspannung) und Obsessive Craving (zwanghaft). Für jede Form von Craving werden differenzierbare zentralnervöse pathophysiologische Merkmale vermutet; somit existieren mehrere potenzielle pharmakodynamische Angriffspunkte für Anti-Craving-Substanzen. Die seit über 10 Jahren für die Behandlung von Craving bei der Alkoholabhängigkeit verfügbaren Substanzen sind Acamprosat und Naltrexon. Diese Substanzen sind allerdings nicht bei allen Patienten gleichermaßen wirksam. Allgemein scheint die pharmakotherapeu-

tische Rückfallprophylaxe wirksamer bei Patienten mit einem frühen Beginn der Alkoholabhängigkeit. Bei Patienten mit im Vordergrund stehendem Relief Craving scheint Acamprosat besser zu wirken, bei Patienten mit überwiegendem Reward Craving zeigt sich eine bessere Wirksamkeit für Naltrexon. Disulfiram, die neben Acamprosat und Naltrexon dritte und am längsten zugelassene rückfallprophylaktische Substanz, zeigt Vorteile bei Patienten mit impulsivem Trinkverhalten und ausgeprägtem Kontrollverlust. Weitere klinische Studien unter Einbeziehung neurobiologischer und pharmakogenetischer Merkmale sind nötig, um zukünftig eine fundierte differenzielle Therapieempfehlung geben zu können.

**Schlüsselwörter:** Craving, Acamprosat, Naltrexon, Alkoholabhängigkeit, Rückfallprophylaxe

**Abstract: Predicting the Effect of Different Drugs on Alcohol Relapse Prevention.** Alcoholism is an escalating health problem worldwide. Pharmacological relapse prevention has been shown to support abstinence in alcohol-dependent subjects; however, it is still in discussion whether specific phenotypes predict efficacy of drug treatment. Recent results indicate that symptoms like anxiety, depression or strong desire or compulsion to consume alcohol (craving) might predict the efficacy of a pharmaco-

logical relapse prevention. Typological differentiation and genotyping may also be useful predictors for drug-induced relapse prevention in alcohol dependence. Currently, three different subtypes of craving are discussed: reward craving, relief craving, and obsessive craving. Since craving subtypes are suggested to share different pathophysiologic characteristics, potential pharmacodynamic targets for anti-craving substances have been hypothesised. For treatment of alcohol craving, acamprosat and naltrexone have been available for more than 10 years. These drugs, however, are not equally effective in all patients. In general, pharmacological relapse prevention seems to be more efficient in patients with an early onset of alcohol dependence. In patients suffering mainly from relief craving, acamprosat was suggested to work better. In contrast, patients suffering predominantly from reward craving, naltrexone seems to show a higher efficacy. Disulfiram, approved in alcohol relapse prevention since 1951, might show benefits in patients with impulsive drinking and pronounced loss of control. Further clinical trials involving neurobiological and pharmacogenetic characteristics are warranted for a better differentiation of the suitable medication for each individual patient. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (1): 83–8.**

**Key words:** craving, acamprosat, naltrexone, alcoholism, relapse prevention

## ■ Einleitung

Die Alkoholabhängigkeit ist eine chronisch-rezidivierend verlaufende Erkrankung. Die auslösenden Ursachen der Alkoholabhängigkeit sind wie bei anderen chronischen Erkrankungen multidimensionaler Art (bio-psycho-sozial). Der genetische Einfluss, eine Alkoholabhängigkeit zu entwickeln, liegt bei etwa 50–60 % [1]. Alkoholkrankungen stellen dabei weltweit ein außerordentliches soziales und volkswirtschaftliches Problem dar: So sind in Deutschland mindestens 1,6 Millionen Menschen aktuell manifest alkoholabhängig, zusätzlich konsumieren aktuell 3,2 Millionen Menschen Alkohol in riskantem bzw. schädlichem Ausmaß [2]. Das entspricht einer Prävalenz von mindestens 25 % behandlungsbedürftiger alkoholkranker Patienten in der Gesamtbevölkerung

(ca. 5 % der Männer und 2 % der Frauen der erwachsenen Bevölkerung) [2].

In den vergangenen Jahren wurde zunehmend deutlich, dass die Alkoholabhängigkeit mit einer komplexen Störung der Gehirnfunktion einhergeht. Am Anfang der Erkrankung steht die regelmäßige Einnahme der Substanz mit einer oft angenehm empfundenen Alkoholwirkung, die neuronale Grundlage hierfür stellt das mesolimbische Belohnungs- und Verstärkungssystem mit Aktivierung der Opiatrezeptoren und dopaminergen Neurotransmission dar. Wesentlich ist, dass es sich bei dem Belohnungs-/Verstärkungssystem um einen Mechanismus mit positiver Rückkopplung handelt; Einnahmeverhalten verstärkt positiv weiteres Einnahmeverhalten. Im weiteren Verlauf werden Verhaltensmuster, die in Bezug zur Substanzeinnahme stehen, zwanghaft-repetitiv, unelastisch und unkontrolliert. Hier spielen GABAerge, serotonerge und noradrenerge Neurotransmittersysteme eine entscheidende Rolle bei der Abhängigkeitsentwicklung [3]. Der Verlust der Kontrolle über die Substanzeinnahme gilt als irreversibel und als eines der Schlüsselkriterien abhängigen Verhaltens. Nach einer gewissen Zeit des Substanzkonsums stellt sich eine zunehmende Gewöhnung mit Toleranzbildung ein. Als Folge der Toleranzbildung kommt es zu einer Dosisstei-

Eingelangt am 26. Jänner 2009; angenommen nach Revision am 16. März 2009; Pre-Publishing Online am 16. September 2009

Aus der <sup>1</sup>Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich, Schweiz, und der <sup>2</sup>Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

**Korrespondenzadresse:** Dr. med. Jochen Mutschler, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, CH-8021 Zürich, Militärstrasse 8; E-Mail: jochen.mutschler@puk.zh.ch

**Tabelle 1:** Von einer „Abhängigkeit“ nach ICD-10 wird gesprochen, wenn mindestens drei von insgesamt sechs Kriterien im Laufe eines Jahres nachweisbar waren

- Starker Wunsch oder Zwang, Alkohol zu konsumieren („Craving“)
- Minderung der Kontrolle über Beginn, Umfang und Beendigung des Konsums von Alkohol
- Toleranzentwicklung
- Auftreten von Entzugsserscheinungen
- Vernachlässigung anderer Neigungen und Interessen zugunsten des Alkoholkonsums
- Fortführung des Alkoholkonsums trotz eindeutig eingetretener körperlicher, psychischer oder sozialer Folgeschäden

gerung, begleitet von körperlichen Entzugssymptomen bei zu niedriger eingenommener Dosis. Diese Entzugssymptome sind als negativer Verstärker wirksam und tragen wesentlich zum fortgesetzten Konsum bei vielen Betroffenen bei. Das Suchtmittel wird zur Behandlung der Entzugssymptome vom Suchtmittel eingesetzt. Parallel geht eine Veränderung der glutamatergen Rezeptoren im Gehirn einher und erhöht hierdurch das Auftreten von Entzugskomplikationen [4]. Im Rahmen der Abhängigkeitsentwicklung kommt es zu einer Verstärkung der glutamatgesteuerten und zu einer Abschwächung der GABA-gesteuerten Neurotransmission (= glutamaterge Hyperexzitabilität) [5, 6]. Die Fähigkeit, auf das Suchtmittel zu verzichten, geht trotz schwerwiegender negativer Konsequenzen für die Patienten verloren.

Diesen *Circulus vitiosus* der Krankheitsentwicklung versuchen letztlich sämtliche therapeutische Interventionen zu durchbrechen, einen Ansatzpunkt bilden hier die spezifischen rückfallprophylaktischen Pharmaka [7, 8]. Bisher konnte der Nachweis einer Wirksamkeit in einer großen Anzahl kontrollierter Studien und Metaanalysen für den NMDA-Rezeptor-modulator Acamprosat und den  $\mu$ -Opiatrezeptor-Antagonisten Naltrexon erbracht werden, sodass diese Substanzen für die Indikation der Alkohol-Rückfallprophylaxe in vielen Ländern eine Zulassung erhielten [9]. Die dritte und mit über 50 Jahren in Deutschland bereits am längsten eingesetzte Substanz zur Alkohol-Rückfallprophylaxe ist der Acetaldehyd-Dehydrogenasehemmer Disulfiram.

Die verfügbaren medikamentösen Therapieverfahren zur Alkohol-Rückfallprophylaxe – abgesehen von Disulfiram – zielen dabei auf die Reduktion von Suchtdruck (Craving) [10, 11]. Sucht durch unwiderstehliches Verlangen nach einer Substanz ist eines von 6 Diagnosekriterien der Alkoholabhängigkeit nach der 10. Version der International Classification of Diseases (ICD-10) (weitere Diagnosekriterien siehe Tabelle 1). Eine Alkoholabhängigkeit kann diagnostiziert werden, wenn 3 von 6 ICD-10-Kriterien innerhalb der letzten 12 Monate bestehend waren. Hieraus ergibt sich, dass das Erkrankungsbild interindividuell mit einer breiten Variabilität an unterschiedlichen Symptomen in Erscheinung treten kann, da es keine Rolle spielt, welche der 3 Symptome gleichzeitig bestehen. Die aktuell gültigen Diagnosekriterien nach ICD-10 sind hinsichtlich der Entscheidung, welches rückfallprophylaktische Medikament nach einer Entzugsbehandlung eingesetzt wird, auf Basis der vorliegenden Studien nicht hilfreich. Sind aber die ICD-10-Kriterien einer Alkoholabhängigkeit erfüllt, können grundsätzlich Anticraving-Medika-

**Tabelle 2:** Unterschiedliche Hauptgruppen von Craving

**Reward Craving** Das Konzept begründet sich darin, dass die Substanzzufuhr einen positiv verstärkenden Effekt hervorruft. Es gibt neurobiologische Hinweise darauf, dass bei Patienten mit im Vordergrund stehendem Reward Craving eine Dysregulation im Opiat-/Dopamin-System zugrunde liegt. Die Patienten dieser Gruppe erwarten eine positive und angenehme Alkoholwirkung, welche im Verlauf das weitere Konsumverhalten triggert. Häufig findet sich bei dieser Patientengruppe eine positive Familienanamnese und ein früher Erkrankungsbeginn.

**Relief Craving** Das zweite Konzept stellt die Substanz-einnahme zur Vermeidung negativer Zustände in den Vordergrund. Durch die Alkoholeinnahme resultiert eine erwartete Erleichterung („relief“) innerer Anspannungszustände. Neurobiologisch findet sich bei dieser in der Regel bereits älteren Patientengruppe eine Dysregulation im GABA- und Glutamat-System.

**Obsessive Craving** Dieser Gruppe werden Patienten zugeordnet, die im Vordergrund ein impulsives Trinkverhalten mit Kontrollverlust zeigen. Neurobiologisch wird eine Dysfunktion des serotonergen Systems postuliert.

mente im Rahmen der ambulanten Behandlung zur Rückfallprophylaxe eingesetzt werden.

Prädiktoren für den Behandlungserfolg sind nicht zuletzt deshalb notwendig, da jeweils nur etwa 20–30 % der mit Acamprosat oder Naltrexon behandelten Patienten als Responder eingestuft werden können [8, 12]. Ebenso profitieren nicht alle Patienten, die mit Disulfiram behandelt werden. Ein prädiktiver „klinischer Marker“ könnte auf Grundlage des Konzepts des Cravings entwickelt werden. Wenn auch schwierig zu operationalisieren, so können gegenwärtig klinisch 3 Hauptgruppen von Craving (Tab. 2) unterschieden werden, denen unterschiedliche psychologische und neurobiologische Mechanismen und Konzepte zugrunde liegen [13]. Die Unterscheidung der Unterformen von Craving könnte für eine differenzielle Indikation einer pharmakologischen Rückfallprophylaxe zukünftig relevant sein [14]. Gegenwärtig wird dieser Fragestellung u. a. im Rahmen der „PREDICT“-Studie nachgegangen [15].

Auch phänomenologische Unterscheidungen auf Basis typologischer Differenzierungen wurden auf ihren Nutzen für eine Response-Prädiktion geprüft. Dabei zeigte sich, dass auch Typologien wie die von Babor, Cloninger oder Lesch hilfreich sein können [16].

Neuere potenzielle Substanzen wie z. B. Topiramate, Ondansetron, Oxcarbazepin sowie neuropeptiderge Substanzen haben in präklinischen oder ersten klinischen Studien eine Wirksamkeit in der Alkoholrückfallprophylaxe gezeigt. Offen ist gegenwärtig immer noch die Frage, ob eine Kombination der genannten Substanzen eine Wirksamkeitssteigerung erbringen könnte [17]. Pharmakodynamisch unterscheiden sich Disulfiram, Acamprosat und Naltrexon voneinander, sodass eine Kombination der unterschiedlichen Wirkprinzipien einen zusätzlichen Effekt erwarten ließe.

In der folgenden Übersicht soll der Frage nachgegangen werden, welche Bedeutung die pharmakologische rückfallprophylaktische Behandlung in Abhängigkeit vom jeweiligen Risikoprofil hat. Weiterhin wird anhand aktueller präklinischer und klinischer Studien eine Bewertung von aussichtsreichen neuen, noch nicht zugelassenen Medikamenten zur



pharmakologischen Rückfallprophylaxe unternommen. Die Möglichkeiten der Kombinationstherapie werden in der folgenden Übersicht ebenfalls diskutiert. Der Umfang dieser Übersichtsarbeit erlaubt keine komplette Darstellung der relevanten Literatur.

## ■ Acamprosat

Acamprosat (Kalzium-Bis-Azetyl-Homotaurinat), ein Glutamatmodulator, ist seit 1996 in der rückfallprophylaktischen Behandlung der Alkoholabhängigkeit zugelassen. Präklinische Studien liefern Hinweise, dass die Wirkung von Acamprosat auf einem funktionellen Antagonismus am NMDA-Rezeptor beruht. Hierdurch wird die glutamaterge Hyperexzitabilität gehemmt [5, 8]. Die exakten molekularen Wirkungsmechanismen sind unbekannt.

Neben zahlreichen tierexperimentellen Studien liegen inzwischen 20 placebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Acamprosat vor. Die klinische Wirksamkeit wurde in Form von erhöhten Abstinenzraten und einer erhöhten Anzahl der trinkfreien Tage für Acamprosat dokumentiert. Die Metaanalysen klinischer Studiendaten ergeben einen Anteil kontinuierlicher Abstinenz von 36,1 % nach 6 Monaten unter Acamprosatbehandlung, verglichen mit 23,4 % unter Placebobehandlung und eine Effektstärke von 0,26 [18]. Hieraus ergibt sich, dass 7,5 Patienten behandelt werden müssen, um einen Rückfall zu vermeiden („numbers needed to treat“, NNT).

Acamprosat führt zu keinen relevanten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, zu keiner erhöhten Alkoholtoxizität und besitzt kein Abhängigkeitspotenzial. Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 1998 mg/die (bei Patienten > 60 kg Körpergewicht), verteilt auf drei Tagesdosen. Zu den häufigeren Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden (v. a. Diarrhö), dermatologische Symptome (v. a. Juckreiz) und Kopfschmerzen. Kontraindikationen sind Schwangerschaft und Stillzeit, Serumkreatinin > 120 µmol/l bei Patienten mit Niereninsuffizienz und schwere Leberinsuffizienz. Therapiebeginn mit Acamprosat sollte nach der Entgiftung sein; aufgrund der nach der körperlichen Entgiftung anfangs hohen Rückfallgefährdung ergibt sich eine empfohlene Behandlungsdauer von 12 Monaten.

Es wurde diskutiert, dass Acamprosat besser bei Patienten mit ausgeprägtem Relief Craving wirken könnte [15]. Bei dieser Gruppe von Patienten, die oft wiederholte Alkoholentzüge durchgemacht haben, steht die neuronale Hyperexzitabilität (Verminderung der inhibitorischen, GABAergen bei gleichzeitiger Erhöhung der exzitatorischen, glutamatergen Neurotransmission) im Vordergrund. Das erhöhte Rückfallrisiko in dieser Gruppe korrespondiert mit dem Typ I nach Lesch, der durch früh auftretende körperliche Entzugssymptome und Entzugsanfälle charakterisiert ist, und bei dem sich ebenfalls eine erhöhte Wirksamkeit von Acamprosat zeigt [16].

## ■ Naltrexon

Naltrexon ist ein µ-Opiat-Rezeptorantagonist mit zusätzlicher geringer Aktivität am κ- und δ-Opioid-Rezeptor und wurde 1995 in den USA und in der Folge in vielen westeuropäischen

Staaten zur Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit zugelassen (in Österreich erfolgte 1996 die Zulassung für diese Indikation). Naltrexon ist in Deutschland zur Behandlung Opiatabhängiger, nicht aber zur Behandlung Alkoholabhängiger zugelassen und kann daher nur im Rahmen der ärztlichen Behandlungsfreiheit als Therapieversuch eingesetzt werden („off-label use“).

Die Aktivierung der µ-Opiat-Rezeptoren nach Alkoholeinnahme wird geblockt, weiterhin wird dadurch sekundär der mesolimbische Dopaminausstoß vermindert. Hierdurch werden die subjektiv angenehmen und positiv verstärkenden Effekte von Alkohol reduziert [19]. Dies zeigt sich tierexperimentell dadurch, dass genetisch modifizierte Mäuse ohne µ-Opiat-Rezeptor die Motivation verlieren, Alkohol aufzunehmen [20]. Aufgrund dieses Wirkungsmechanismus von Naltrexon wird eine spezifische Wirksamkeit auf das Reward Craving diskutiert.

Inzwischen liegen zu Naltrexon mehrere placebokontrollierte Studien und Metaanalysen vor, die auch beim Menschen einen rückfallprophylaktischen Effekt zeigen [21, 22]. Eine Cochrane-Metaanalyse bestätigt die Reduktion von schweren Rückfällen und Trinkhäufigkeit unter Behandlung mit Naltrexon (Effektstärke: 0,28; NNT = 7) [22], auch wenn die Zeit bis zum ersten Alkoholkonsum nicht in allen Studien verlängert war [23, 24].

Vor Behandlungsbeginn sollten einige Tage Alkoholabstinenz bestehen. Die Standard-Tagesdosis liegt bei 50 mg/Tag, welche als Einmalgabe eingenommen werden kann. Weiterhin liegt ein intramuskulär injizierbares Depotpräparat von Naltrexon vor. Naltrexon ist insgesamt gut verträglich, die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, gastrointestinale Beschwerden und Kopfschmerzen. Kontraindikationen bestehen bei akuter Hepatitis und schwerer Leberfunktionsstörung. Die opiatantagonistische Wirkung von Naltrexon muss außerdem in spezifischen Situationen (z. B. Opiatanalgesie, Opiatmissbrauch/-abhängigkeit) mitbedacht werden. Naltrexon besitzt kein Abhängigkeitspotenzial, daher sollte die Therapie auch im Falle eines Alkoholrückfalls fortgesetzt werden.

Wie bei vielen psychiatrischen und somatischen Erkrankungen ist die Compliance von alkoholabhängigen Patienten, regelmäßig rückfallprophylaktische Medikamente einzunehmen, oft gering ausgeprägt. Dabei hängt die Medikamenten-Compliance maßgeblich vom weiteren Behandlungserfolg ab. Seit Kurzem steht deshalb eine parenteral injizierbare Form von Naltrexon zur Verfügung, welche eine Anwendung einmal monatlich erlaubt. In einer kürzlich publizierten Arbeit von Garbutt et al. konnte die Effektivität von retardiertem Naltrexon in einer Phase-III-Studie demonstriert werden: 380 mg retardiertes Naltrexon (i.m.) (einmal monatlich appliziert) plus psychosoziale Therapie führten zu einer etwa um 25 % reduzierten Rate schwerer Trinktage verglichen mit Placebo [25]. Im Rahmen des 6-monatigen Untersuchungszeitraumes wurde das retardierte Naltrexon gut vertragen und führte zu keinen unerwarteten Nebenwirkungen, verglichen mit oralem Naltrexon, was sich u. a. in einer hohen Haltequote bzw. Akzeptanz innerhalb der Therapie zeigt (Anzahl der Patienten, welche alle 6 Injektionen erhalten haben: Verum 380 mg 63 %, Verum 190 mg 65 % und Placebo 64 %) [26].

Nalmefen, ebenfalls ein Opiat-Rezeptorantagonist, wirkt neben dem  $\mu$ -Opiat-Rezeptor zusätzlich am  $\kappa$ -Opiat-Rezeptor, was sich in einer präklinischen Arbeit als günstiger hinsichtlich freiwillig aufgenommener Alkohol-Trinkmenge gezeigt hat [27]. In ersten klinischen Studien, bei denen Nalmefen als „Bedarfsmedikament“ zur Reduktion schwerer Trinktage eingesetzt wurde, zeigte es sich in Kombination mit einer psychosozialen Kurzintervention erfolgreich hinsichtlich Reduktion der konsumierten Alkoholmenge und damit einhergehender Verbesserung der Leberenzyme [28, 29].

Auf der Grundlage der Wirksamkeit von Naltrexon lässt sich annehmen, dass insbesondere Patienten mit im Vordergrund stehendem Reward Craving davon profitieren könnten. Dies sind vorwiegend Patienten mit einem frühen Beginn der Alkoholerkrankung (d. h. vor dem 25. Lebensjahr) und einer erhöhten genetischen Belastung (Cloninger-Typ II) [16]. Auf Basis der Typologie nach Lesch ergeben sich dagegen eher Hinweise auf eine Wirksamkeit von Naltrexon bei den Typen III und IV [16].

### ■ Disulfiram

Der erste Wirkstoff in der pharmakologischen Therapie der Alkoholabhängigkeit wurde Anfang des 20. Jahrhunderts zufällig entdeckt. Bereits 1951 wurde Disulfiram von der „Food and Drug Administration“ (FDA) für die Behandlung der Alkoholabhängigkeit zugelassen.

Disulfiram hemmt irreversibel die Aldehyd-Dehydrogenase, die für den Abbau von Acetaldehyd zu Acetat beim Alkoholabbau verantwortlich ist. Es werden noch weitere Enzyme durch Disulfiram gehemmt, z. B. die Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase und hepatische mikrosomale Enzyme [30]. Die Akkumulation von Acetaldehyd führt zu der so genannten Disulfiram-Alkohol-Reaktion (ADR) mit folgendem, bereits rasch nach Alkoholkonsum auftretenden vegetativen Symptomkomplex bestehend aus: Übelkeit, Hautrötung („flush“), Schwitzen, Kopfschmerz, Herzklopfen, Hypotonie bis hin zu lebensbedrohlichen Reaktionen wie Herzrhythmusstörungen, Synkopen, Herzinfarkt und zerebralen Krampfanfällen. Diese höchst unangenehmen Folgen sollen über ihre psychologisch aversive Wirkung zur Unterdrückung des Trinkverhaltens führen [31].

Nach einer Eindosierungsphase von Disulfiram unter kontrollierter absoluter Alkoholabstinenz erfolgt die Fortführung mit einer Tagesdosis von 0,2–0,5 g. Auch eine Verabreichung von 1–2 g wöchentlich ist unter ärztlicher Kontrolle aufgrund der

langen Halbwertszeit von Disulfiram möglich. Die Wirkung endet im Allgemeinen 1–4 Tage nach der letzten Einnahme, kann im Einzelfall aber noch bis zu 14 Tage anhalten. Nebenwirkungen von Disulfiram als Substanz selbst, die ohne Alkoholkonsum auftreten können, sind relativ mild und beinhalten Müdigkeit, Kopfschmerzen, allergische Dermatitis, unangenehmen Körpergeruch und sexuelle Dysfunktionen. Durch Hemmung der Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase führt Disulfiram zu erhöhten zerebralen Dopaminspiegeln, was in seltenen Fällen zu psychotischen Symptomen führen kann. Potenziell gefährlich ist die toxische Hepatitis (ca. 1 von 25.000 behandelten Patienten) und Laktat-Azidose. Kontraindikationen ergeben sich für Patientinnen in der Schwangerschaft, akute psychotische Erkrankungen, dekompensierte Leberzirrhose, Patienten mit kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen, Ösophagusvarizen und Hyperthyreose [32].

Mittlerweile mehren sich Hinweise dafür, dass Disulfiram – im Rahmen eines umfassenden Gesamtkonzepts unter therapeutischer Aufsicht ausgegeben – das Rückfallrisiko eindrucksvoll senken kann [31, 33]. Nach Expertenmeinung wird Disulfiram gegenwärtig nicht außerhalb spezifischer Behandlungsprogramme empfohlen (Leitlinien der „Deutschen Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie“ und der „Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde“).

Aufgrund der potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen nimmt Disulfiram eine Sonderrolle ein und sollte derzeit nur unter strenger Supervision und bei genauer Kenntnis der Wirkungsweise verabreicht werden. Besonders scheinen impulsive Patienten mit einer hohen Compliance von einer Disulfiram-Therapie zu profitieren [34]. Ob neben der aversiven Wirkung zusätzlich ein Einfluss auf Craving besteht, wird gegenwärtig intensiv diskutiert und untersucht [35].

### ■ Perspektiven: neue Substanzen

In den vergangenen Jahren wurden weitere Substanzen auf ihre rückfallprophylaktischen Eigenschaften hin untersucht. Pharmaka, die am dopaminergen (hier v. a. Substanzen mit Affinität an  $D_1$ - und  $D_2$ -Rezeptoren) und serotonergen System ansetzen, haben bislang keine bzw. keine überzeugenden Ergebnisse erbracht [36, 37]. Im Gegensatz hierzu zeichnet sich ein Potenzial für Präparate aus der Gruppe der Antikonvulsiva (z. B. Topiramat, Oxcarbazepin), der Cannabinoid- (CB1-) Rezeptorantagonisten sowie neuropeptidergen Substanzen ab [7, 8]. Aus dem Bereich der Substanzen am dopaminergen System scheinen v. a. selektive  $D_3$ -Rezeptorantagonisten aus-

**Tabelle 3:** Übersicht aussichtsreicher neuer Substanzen für die rückfallprophylaktische Behandlung der Alkoholabhängigkeit

Substanz	Pharmakologischer Wirkmechanismus	Craving/Patienten	Weiterführende Literatur
Topiramat	Blockade der Na <sup>+</sup> -Kanäle und Verstärkung GABA-erger Mechanismen	Relief	[38, 39]
Baclofen	Agonist am GABA-B-Rezeptor	Relief	[40]
Ondansetron	5-HT <sub>3</sub> -Antagonist	Reward? Early onset	[41, 42]
Rimonabant	Cannabinoid-1-Rezeptorantagonist	Relief	[43]
	mGluR5-Antagonismus	Relief?	Bislang keine klinischen Studien
	CRH-Antagonismus	Relief?	Bislang keine klinischen Studien
LY686017	Neurokinin-1-Rezeptor Antagonismus	Relief?	[44, 45]

sichtsreich und werden gegenwärtig klinisch untersucht [8]. Weiterhin werden spezifische Alternativpräparate zu Acamprosat und Naltrexon aus den Gruppen der NMDA- bzw. Opiat-Rezeptorantagonisten entwickelt und zeigen Hinweise auf Wirksamkeit. Für keines dieser Präparate (Übersicht siehe Tabelle 3) liegt jedoch bisher eine ausreichende klinische Datenlage vor, um einen Einsatz in der klinischen Praxis zu begründen.

## ■ Kombinationsbehandlung

Geht man davon aus, dass die beschriebenen Mechanismen von Suchtdruck (Reward, Relief und Obsessive Craving) einen Rückfall einleiten können, so sollte die gleichzeitige pharmakologische Beeinflussung unterschiedlicher involvierter Neurotransmittersysteme zu additiven Effekten in der Rückfallprophylaxe führen können. Acamprosat, Naltrexon und Disulfiram besitzen eine hohe Tolerabilität bei fehlenden, potenziell schwerwiegenden Interaktionseffekten. Die aktuelle Datenlage erbringt in zwei klinischen Studien Hinweise auf eine verbesserte Wirksamkeit durch Kombinationsbehandlung von Acamprosat und Naltrexon [46], eine dritte (COMBINE) konnte eine verbesserte Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung nicht replizieren [47].

Für die Kombinationsbehandlung mit Naltrexon und Disulfiram konnte in 3 Studien kein additiver Effekt gefunden werden [48–50]. Die Behandlung mit Disulfiram und Naltrexon war der Placebobehandlung allerdings in allen Studien überlegen [48–50]. Im Rahmen einer kontrollierten Multicenterstudie erbrachte die Kombination von Acamprosat mit Disulfiram bessere Behandlungsergebnisse (185 Tage kumulative Abstinenzdauer) als die alleinige Behandlung mit Acamprosat (100 Tage), Disulfiram (112 Tage) oder mit Placebo (50 Tage). Dabei traten keine Interaktionen zwischen Disulfiram und Acamprosat auf [51].

## ■ Pharmakogenetische Ansätze

Die Pharmakogenetik untersucht prädiktive genetische Marker, um den Einfluss der unterschiedlichen genetischen Ausstattung von Patienten auf die Wirkung von Pharmaka zu beurteilen. So konnte beispielsweise eine funktionelle Variante des  $\mu$ -Opiat-Rezeptors (OPRM1-Polymorphismus) in Zusammenhang mit der Wirksamkeit von Naltrexon in der Rückfallprophylaxe gebracht werden [52]. Patienten mit ein oder zwei Kopien des Asp40-Allels zeigten unter Behandlung mit Naltrexon signifikant geringere Rückfallraten als homozygote Asn40-Allelträger [52, 53].

## ■ Diskussion

Im Vergleich mit anderen Klassen von Psychopharmaka (z. B. Neuroleptika, Antidepressiva) werden „Entwöhnungsmittel“ bislang trotz ihrer Effektivität in einem medizinisch unplausibel niedrigen Maße eingesetzt. Entgegen der verbreiteten Sorge, dass eine medikamentöse Rückfallprophylaxe die Bereitschaft für eine Inanspruchnahme zusätzlicher psychosozialer Therapien verringert, scheint im Gegenteil eine Pharmakotherapie diese Bereitschaft durch eine erhöhte Abstinenzquote noch zu steigern [33, 54]. Eine medikamentöse

Rückfallprophylaxe sollte daher mit anderen abstinenzhaltenden Therapien kombiniert werden, um eine optimale Wirksamkeit zu erreichen. Aktuelle Studien versuchen besonders geeignete Untergruppen von Patienten zu identifizieren, um dann den Erfolg einer medikamentösen Rückfallprophylaxe weiter steigern zu können. Zukünftig könnten pharmakogenetische Merkmale mit dazu beitragen, ein individuell geeignetes Medikament für Patienten zu finden.

## ■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

## ■ Relevanz für die Praxis

1. Für die Indikation der Rückfallprophylaxe bei der Alkoholabhängigkeit sind derzeit evidenzbasiert wirksam und verfügbar: Acamprosat, Naltrexon und Disulfiram.
2. Rückfallprophylaktische Medikamente werden bislang angesichts ihrer Effektivität in einem niedrigen Maße eingesetzt.
3. Es gibt derzeit keine Hinweise, dass der Einsatz von rückfallprophylaktischen Medikamenten einen negativen Einfluss auf die Inanspruchnahme zusätzlicher psychosozialer Therapien haben könnte.

## Literatur:

1. Goldman D, Oroszi G, Ducci F. The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 521–32.
2. Bühner G, Augustin R, Bergmann E, et al. Alkoholkonsum und alkoholbezogene Störungen in Deutschland. *Nomos*, Baden-Baden, 2000.
3. Weinshenker D, Schroeder JP. There and back again: a tale of norepinephrine and drug addiction. *Neuropsychopharmacology* 2007; 74: 1433–51.
4. Heinz A, Schafer M, Higley JD, et al. Neurobiological correlates of the disposition and maintenance of alcoholism. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (Suppl 3): 255–8.
5. Spanagel R, Pendyala G, Abarca C, et al. The clock gene *Per2* influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption. *Nat Med* 2005; 11: 35–42.
6. Tsai GE, Ragan P, Chang R, et al. Increased glutamatergic neurotransmission and oxidative stress after alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 726–32.
7. Kiefer F, Mann K. New achievements and pharmacotherapeutic approaches in the treatment of alcohol dependence. *Eur J Pharmacol* 2005; 526: 163–71.
8. Spanagel R, Kiefer F. Drugs for relapse prevention of alcoholism: ten years of progress. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 109–15.
9. Sass H, Soyka M, Mann K, et al. Relapse prevention by acamprosat. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 673–80.
10. Adolorato G, Abenavoli L, Leggio L, et al. How many cravings? Pharmacological aspects of craving treatment in alcohol addiction: a review. *Neuropsychobiology* 2005; 51: 59–66.
11. Bottlender M, Soyka M. Impact of craving on alcohol relapse during, and 12 months following outpatient treatment. *Alcohol Alcohol* 2004; 39: 357–61.
12. Kiefer F, Mann K. Pharmacotherapy and behavioral intervention for alcohol dependence. *JAMA* 2006; 296: 1727–8.
13. Verheul R, van den Brink W, Geerlings P. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol* 1999; 34: 197–222.
14. Heinz A, Lober S, Georgi A, et al. Reward craving and withdrawal relief craving: assessment of different motivational pathways to alcohol intake. *Alcohol Alcohol* 2003; 38: 35–9.
15. Mann K, Kiefer F, Smolka M, et al.; and the PREDICT Study research team. Searching for responders to acamprosat and naltrexone in alcoholism treatment: Rationale and design of the PREDICT Study. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 674–83.
16. Kiefer F, Helwig H, Tarnaske T, et al. Pharmacological relapse prevention of alcoholism: clinical predictors of outcome. *Eur Addict Res* 2005; 11: 83–91.
17. Kiefer F, Wiedemann K. Combined therapy: what does acamprosat and naltrexone combination tell us? *Alcohol Alcohol* 2004; 39: 542–7.
18. Mann K, Leher P, Morgan MY. The efficacy of acamprosat in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 51–63.
19. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, et al. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 876–80.
20. Roberts AJ, McDonald JS, Heyser CJ, et al.  $\mu$ -Opioid receptor knockout mice do not self-administer alcohol. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293: 1002–8.
21. Bouza C, Angeles M, Munoz A, et al. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosat in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction* 2004; 99: 811–28.
22. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Naltrexone for the treatment of alcoholism: a meta-analysis.

- lysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 267–80.
23. Gastpar M, Bonnet U, Boning J, et al. Lack of efficacy of naltrexone in the prevention of alcohol relapse: results from a German multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 592–8.
24. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, et al. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2001; 345: 1734–9.
25. Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1617–25.
26. Pettinati HM, Gastfriend DR, Dong Q, et al. Effect of extended-release naltrexone (XR-NTX) on quality of life in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 350–6.
27. Walker BM, Koob GF. Pharmacological evidence for a motivational role of kappa-opioid systems in ethanol dependence. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 643–52.
28. Arias AJ, Armeli S, Gelernter J, et al. Effects of opioid receptor gene variation on targeted nalmefene treatment in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 1159–66.
29. Karhuvuora S, Simojoki K, Virta A, et al. Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 1179–87.
30. Johansson B. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of disulfiram and its metabolites. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1992; 369: 15–26.
31. Mutschler J, Diehl A, Vollmert C, et al. Recent results in relapse prevention of alcoholism with disulfiram. *Neuropsychiatr* 2008; 22: 243–51.
32. Mutschler J, Diehl A, Kiefer F. Pharmacology of disulfiram – an update. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2008; 76: 225–31.
33. Krampe H, Stawicki S, Wagner T, et al. Follow-up of 180 alcoholic patients for up to 7 years after outpatient treatment: impact of alcohol deterrents on outcome. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 86–95.
34. Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. *JAMA* 1986; 256: 1449–55.
35. Suh JJ, Pettinati HM, Kampman KM, et al. The status of disulfiram: a half of a century later. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 290–302.
36. Nunes EV, Levin FR. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1887–96.
37. Garbutt JC, West SL, Carey TS, et al. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. *JAMA* 1999; 281: 1318–25.
38. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1641–51.
39. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, et al. Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals with topiramate treatment: US multisite randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1188–99.
40. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomized, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370: 1915–22.
41. Johnson BA, Roache JD, Javors MA, et al. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 963–71.
42. Kranzler HR, Pierucci-Lagha A, Feinn R, et al. Effects of ondansetron in early- versus late-onset alcoholics: a prospective, open-label study. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 1150–5.
43. Soyka M, Koller G, Schmidt P, et al. Cannabinoid receptor 1 blocker rimonabant (SR 141716) for treatment of alcohol dependence: results from a placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 317–24.
44. Mutschler J, Grosshans M, Kiefer F. A new pharmacological treatment option for alcohol dependence discovered in transnational study: Neurokinin-1 receptor antagonist as a possible therapy for alcoholism? *Neuropsychiatr* 2008; 22: 283–5.
45. George DT, Gilman J, Hersh J, et al. Neurokinin 1 receptor antagonism as a possible therapy for alcoholism. *Science* 2008; 319: 1536–9.
46. Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 92–9.
47. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2003–17.
48. Landabaso MA, Iraurgi I, Sanz J. Naltrexone in the treatment of alcoholism. Two-year follow up results. *Eur J Psychiatry* 1999; 13: 97–105.
49. Petrakis IL, Poling J, Levinson C, et al. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1128–37.
50. Petrakis IL, Poling J, Levinson C, et al. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 777–83.
51. Besson J, Aeby F, Kasas A, et al. Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 573–9.
52. Anton RF, Orosz G, O'Malley S, et al. An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 135–44.
53. Osolin DW, Berrettini W, Kranzler HR, et al. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1546–52.
54. Kiefer F, Jahn H, Holzbach R, et al. Die NALCAM-Studie: Wirksamkeit, Verträglichkeit, Outcome. *Sucht* 2003; 49: 342–51.

## Dr. med. Jochen Mutschler

Geboren 1976. Studium der Medizin in Ulm und Zürich bis 2004. Promotion Nuklearmedizin 2004. Neurologische Weiterbildung Kliniken Schmieder Allensbach bis 2006. Von 2006–2010 Arzt am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim. Seit 2010 Oberarzt an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich.

Forschungsschwerpunkte: Translationale Suchtforschung, Alkoholabhängigkeit, Tabakabhängigkeit, illegale Drogen und Psychopharmakologie.



## Wir danken den Reviewern 2010

M. Aigner, M. Bach, C. Baumgartner, T. Berger, H. Binder, B. Bogerts, D.-M. Denk-Linnert, C. Enzinger, M. Feichtinger, G. Fischer, P. Fischer, R. Frey, C. Geretsegger, W. Grisold, A. Gruber, H. Hinterhuber, G. Kasprian, H. Kastner, C. Lampl, W. Lang, R. Lanzenberger, F. Leutmezer, W. Löscher, B. Mamoli, J. Marksteiner, A. M. Möller-Leimkühler, E. Moser, M. Musalek, N. Nedopil, N. Praschak-Rieder, S. Quasthoff, M. Rauchenzauner, B. Richling, B. Schneider-Stickler, W. Serles, J. Spatt, P. Stein, T. Stompe, M. Trapl, A. Unger, K. Ungersböck, J. Wancata, D. Winkler, F. Zimprich



ANTWORTFAX

# JOURNAL FÜR NEUROLOGIE, NEUROCHIRURGIE UND PSYCHIATRIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement  
(mindestens 4 Ausgaben) zum  
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2010)  
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

\_\_\_\_\_  
Name

\_\_\_\_\_  
Anschrift

\_\_\_\_\_  
Datum, Unterschrift

**Einsenden oder per Fax an:**

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,  
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---